

菌高毒力荚膜型和毒力基因分析[J]. 临床检验杂志, 2015, 33(10): 785-788.

[13] 程莉, 曹小利, 沈瀚, 等. 产 KPC-2 肺炎克雷伯菌的基因分型、毒力基因和血清型特征研究[J]. 临床检验杂志, 2015, 33(8): 591-595.

[14] 黎斌斌, 刘颖梅, 王春雷, 等. 肺炎克雷伯菌血流感染的临

床及分子特征[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(9): 627-631.

[15] 黄勋, 邓子德, 倪语星, 等. 多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(1): 1-9.

(收稿日期: 2020-09-12 修回日期: 2021-01-12)

• 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.10.038

重庆市表观健康人群血清 I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列参考区间的分组建立

张富贵¹, 赵清^{2△}

1. 四川省绵阳市三台县人民医院检验科, 四川绵阳 621100; 2. 重庆医科大学附属第二医院检验科, 重庆 400010

摘要:目的 分组建立重庆医科大学附属第二医院实验室电化学发光法检测血清 I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β -CTx)的参考区间。方法 根据美国临床和实验室标准协会 C48-A 文件要求, 收集 2019 年 1 月至 2020 年 7 月采用 Cobas 6000 全自动电化学发光仪检测的 β -CTx 结果。结果 符合纳入标准的体检人群共 4 918 例, 分为男性青年组(19~44 岁)2 835 例, 男性中年组(>44~59 岁)336 例, 女性青年组(19~44 岁)1 544 例, 女性中年组(>44~59 岁)203 例。男性青年组血清 β -CTx 检测结果为 0.549 0(0.436 0, 0.694 0) $\mu\text{g/L}$, 男性中年组为 0.515 0(0.392 5, 0.684 5) $\mu\text{g/L}$, 女性青年组为 0.409 5(0.336 8, 0.533 5) $\mu\text{g/L}$, 女性中年组为 0.418 0(0.285 5, 0.581 5) $\mu\text{g/L}$ 。各组人群的 95% 置信区间为: 男性青年组为 0.273 0~0.978 2 $\mu\text{g/L}$, 男性中年组为 0.211 8~1.036 3 $\mu\text{g/L}$, 女性青年组为 0.216 8~0.709 6 $\mu\text{g/L}$, 女性中年组为 0.137 7~0.882 8 $\mu\text{g/L}$ 。结论 β -CTx 的参考区间不仅在不同年龄、性别间存在差异, 同时还存在地区差异, 各实验室应建立符合本地区的参考区间。

关键词:参考区间; I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列; 电化学发光法

中图法分类号:R581.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)10-1476-03

骨骼是一种特殊的结缔组织, 能够通过破骨细胞吸收旧骨, 成骨细胞形成新骨, 二者相互配合以完成骨骼的重塑, 这一过程被称为骨转换。在骨转换过程中, 骨基质的主要成分 I 胶原蛋白在降解和形成过程中会产生多种代谢产物, 这一类可以在血液、尿液和其他体液中检测到的生化物质被称为骨转换标志物。I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β -CTx)就是其中一种国际上公认的反映骨吸收的标志物, 可以反映破骨细胞的活性, 其水平的高低可反映骨重塑过程中溶骨性骨代谢指标的转变, 增高时说明骨吸收程度增加, 骨质流失增加。本研究拟通过收集表观健康体检人群的 β -CTx 结果进行相应的统计分析, 按性别、年龄建立其在重庆地区的参考区间。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取重庆医科大学附属第二医院 2019 年 1 月至 2020 年 7 月的健康体检人群共 4 918 例, 按性别和年龄分为 4 组, 男性青年组(19~44 岁)2 835 例, 男性中年组(>44~59 岁)336 例, 女性青年组(19~44 岁)1 544 例, 女性中年组(>44~59 岁)

203 例。所选人群经查阅其相应的体检项目均无影响骨代谢的相应疾病, 如: 肝脏疾病、肾脏疾病、甲状腺疾病等。清晨采集所有研究对象空腹静脉血 3 mL, 及时分离血清, 3 h 内完成检测。

1.2 仪器与试剂 Roche Cobas6000 全自动电化学发光仪及配套试剂、校准品, 质控品选用伯乐液体质控。

1.3 方法 β -CTx 检测方法为电化学发光法。检测前对仪器按要求完成相应的每日保养及质控; 试剂更换批号时进行校准并完成质控。各校准及质控均符合要求, 详细记录检验结果, 并查阅其相应的体检项目, 剔除不符合纳入标准的样本数据。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析处理。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 采用多个独立样本的非参数检验 (Mann-Whitney 检验)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组数据 按《临床实验室如何确定和建立生物参考区间-核准指南第 2 版》要求, 采用 SPSS 中的 ex-

[△] 通信作者, E-mail: 485914293@qq.com。

plore 查找并剔除各离群值前后的水平分布,见图 1、图 2。

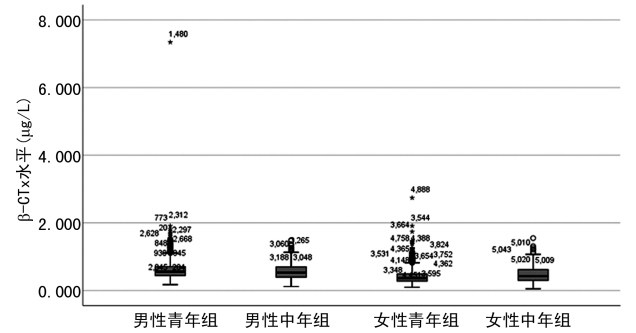


图 1 剔除离群值前血清 β-CTx 水平分布

2.2 男性和女性 β-CTx 检测结果比较 男性和女性 β-CTx 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.3 各实验室男性和女性 β-CTx 参考区间比较 根据非正态分布数据以 2.5%和 97.5%的百分位点表示 95%置信区间,本实验室建立的参考区间见表 2。通过与厂商试剂说明书和上海等地区提供的参考区间比较发现,β-CTx 之间的差异比较明显,不能直接

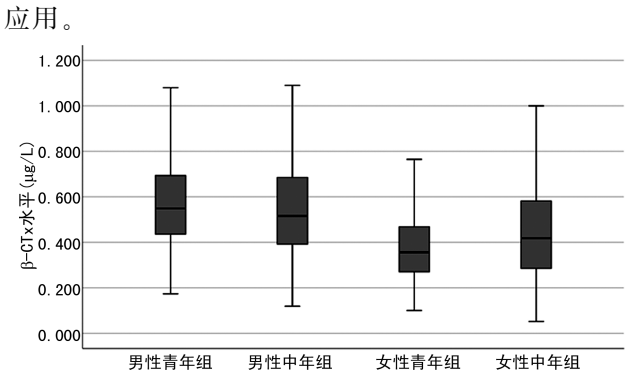


图 2 剔除离群值后血清 β-CTx 水平分布

表 1 男性和女性 β-CTx 检测结果比较
[$M(P_{25}, P_{75}), \mu\text{g/L}$]

性别	19~44 岁	>44~59 岁
男性	0.549 0(0.436 0,0.694 0)	0.515 0(0.392 5,0.684 5)
女性	0.409 5(0.336 8,0.533 5)	0.418 0(0.285 5,0.581 5)
Z	-32.709	-5.026
P	<0.01	<0.01

表 2 各实验室男性和女性 β-CTx 参考区间比较($P_{2.5} \sim P_{97.5}, \mu\text{g/L}$)

实验室名称	男性	女性
本实验室	0.273 0~0.978 2(19~44 岁) 0.211 8~1.036 3(>44~59 岁)	0.216 8~0.709 6(19~44 岁) 0.137 7~0.882 8(>44~59 岁)
厂商	0.014 0~0.584 0	0.014 0~0.584 0
上海临港地区	0.169 4~0.508 8(21~50 岁) 0.198 9~0.529 5(>50~70 岁)	0.136 1~0.416 2(绝经前) 0.271 5~0.761 9(绝经后)
湖北十堰地区	0.050 0~0.410 0(30~39 岁) 0.140 0~0.420 0(>39~49 岁) 0.030 0~0.650 0(>49~59 岁) 0.030 0~0.650 0(>59~69 岁) 0.010 0~0.710 0(>69 岁)	0.020 0~0.300 0(30~39 岁) 0.040 0~0.280 0(>39~49 岁) 0.070 0~0.470 0(>49~59 岁) 0.050 0~0.590 0(>59~69 岁) 0.020 0~0.720 0(>69 岁)
上海地区	0.043 0~0.783 0	0.068 0~0.680 0(绝经前) 0.131 0~0.900 0(绝经后)

3 讨 论

骨质疏松症被称为寂静的杀手,是一种由多因素所致的系统性骨病,其主要特点是人体内骨的质与量都相应下降,骨更加脆弱,导致人们在日常生活中甚至无明显外伤的情况下也容易发生骨折^[1-2]。中国与许多发展中国家乃至发达国家遭受骨质疏松症折磨的老年患者数量日益增加,骨质疏松症已经成为全世界面临的一个巨大难题与挑战。骨质疏松症在中国各地及其他发展中国家已达到流行水平,对各国庞大的老年人群来说,已经造成了巨大威胁,尤其是绝经后的老年女性。随着社会人口的老龄化及人口平均

寿命不断提升,我国乃至全世界骨质疏松症患者数量日益增多。长期以来,人们对骨质疏松症的认识都非常浅显,大部分人认为这只是缺钙的问题或者一切归因于年龄。因此,目前我国骨质疏松症已经发展为一个急需解决的公共卫生问题。对于中老年人来说,他们是患骨质疏松症的高危人群,并且造成骨质疏松的成因更复杂,一旦发生骨质疏松性骨折,大都会长时间卧床不起,患者失去自理能力,给自身和家庭带来沉重的负担。久而久之,其他各种并发症接踵而至,严重者甚至出现死亡。

骨质疏松症的病理学多种多样,导致骨质疏松症

的因素有许多,与许多导致骨重塑损伤的危险因素有关,其中包括低运动量、低钙摄入或营养缺乏、低体质量、家族史等,慢性肾病、脂肪泻、糖尿病、类风湿等慢性病患者亦常常患有骨质疏松症。目前,由于双能 X 线吸收测量法(DEXA)具有快速、高精度测量骨密度的优点,是临床诊断骨质疏松症的金标准^[3-4]。但是,用 DEXA 测定骨密度来进行疗效评估显得不及时,往往需要 1~2 年的时间才能显示出骨密度的变化,无法实时动态反映骨代谢及骨转化率。而骨转换标志物在治疗早期就出现改变,因此,用于抗骨吸收疗效的判断具有很高的临床应用价值,同时其短期内水平的变化与若干年后的骨质增加也具有很好的相关性^[5]。

早在 2004 年血清骨转换标志物(BTM)就被美国临床和实验室标准协会推荐用于评估个体骨代谢的变化。BTM 是在骨转换过程中产生的,包含各种酶及其来自骨细胞和骨基质成分的分解产物。I 型胶原 N 端前肽和 β 胶原特殊序列是目前大多数临床实验室开展的项目。由于 I 型胶原 C 端肽在血液中的不被降解,因此可直接反映骨基质胶原蛋白的降解活性,并且在成熟胶原蛋白降解过程中,C 末端肽 α 天冬氨酸转化为 β 天冬氨酸,因此检测到的 β 胶原特殊序列反映了个体实时的骨吸收状态,反映了骨吸收程度的增加,这在骨质疏松症患者中最常见。与 DEXA 测定骨密度比较,测定 BTM 更能迅速、无创、早期反映骨组织的合成和分解代谢,从而反映成骨细胞和破骨细胞在骨重建中的活性,这对骨代谢疾病的筛查、诊断、治疗评估等至关重要。

以前认为检测 β -CTx 没有必要分性别设定参考区间,现在有研究认为 BTM 在性别之间存在差异,并且在不同年龄段差异也很大,如李梅等^[6]在对不同年龄段健康汉族男女性血清 β 胶原特殊序列水平分析中发现,同年龄组男性血清 β 胶原特殊序列水平高于绝经前女性,但同年龄组绝经后女性血清水平相反,绝经后女性血清水平高于同年龄组男性。表明在女性绝经以前,男性的骨代谢状态一直都要比女性更活跃,而在女性绝经后,女性的骨代谢活跃程度则高于男性,这与顾青等^[7]和袁乐永等^[8]的研究结果相似,<49 岁组女性血清 β 胶原特殊序列水平低于同年龄组男性, ≥ 49 岁组女性的血清水平则高于同年龄组男性。因此,按性别、年龄分组建立 β -CTx 的参考值尤其必要。

本研究依据世界卫生组织对年龄分段做出的新界定,18~44 岁为青年人, $>44\sim 60$ 岁为中年人, >60 岁为老年人。通过性别和年龄分组分析发现,不同

年龄、不同性别人群的 β -CTx 参考范围差异明显。

本研究结果显示,本实验室 β -CTx 参考区间不仅与厂商提供的参考值差异甚大,同时,通过与上海地区、上海临港地区、湖北十堰地区的 β -CTx 参考值比较发现,不同地区间也有明显差异^[9-10]。且 β -CTx 具有较大的变异性,除受性别、年龄、人种、地域、骨折、怀孕哺乳、疾病、药物、肝肾功能等不可控因素的影响外,还受昼夜节律、饮食、锻炼等可控因素的影响。当然,不同临床实验室的仪器、试剂,以及检测平台的准确度和精准度、样本操作、质量控制、标准化等也会影响检测结果的变异性。对于绝经后的女性,血清 β -CTx 水平会进一步升高,因此,在诊断骨代谢疾病时,假阳性率偏高^[10]。

综上所述,各地区建立并使用一个符合当地实际情况的骨代谢标志物参考区间,无论是对骨代谢疾病的预防、诊断,还是预后评估等,均具有重要价值。

参考文献

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊疗指南(2017 版)[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2017,10(5):413-443.
- [2] 陈琳洁,李志军.原发性骨质疏松症诊断与治疗[J].中华全科医学,2020,18(10):1619-1620.
- [3] AYYAPPAN S, NIVEDITHA B, BREUR G J. Determination of baseline bone mineral density using dual energy X-ray absorptiometry in Suffolk-Dorset hybrid ewes[J]. Int J Vet Scimed, 2017, 5(1):41-46.
- [4] 陈艳丽.双能 X 线骨密度仪测定 2 型糖尿病患者骨密度的临床应用效果分析[J].糖尿病天地,2020,17(6):140.
- [5] 池继敏,邹明,黄玉霞,等.少年儿童骨科疾病患者血清骨代谢标志物浓度探讨[J].现代检验医学杂志,2019,34(2):125-129.
- [6] 李梅,章振林,李艳,等.健康汉族男女性血清骨转换生化指标 P1 NP 和 β -CTX 浓度范围再分析[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2016,9(1):7-13.
- [7] 顾青,刘俏平,葛雯莉,等.血清 I 型胶原 C 端肽与性别及年龄的关系[J].放射免疫学杂志,2010,23(2):220-221.
- [8] 袁乐永,张吉才,谭莹,等.十堰地区健康人群骨代谢标志物参考范围的建立[J].实用老年医学,2011,25(5):400-403.
- [9] 宋斌斌,吴炯,张春燕,等.上海地区人群血清骨转换标志物参考区间的建立[J].中华检验医学杂志,2009,32(10):1161-1165.
- [10] 刘胜峰,金玮,杜玉珍.上海临港地区健康人群骨代谢标志物 β -CTx 和 tP1NP 参考区间的建立[J].检验医学与临床,2018,15(20):3121-3124.